

Università degli Studi di Napoli Federico II
Facoltà di Medicina e Chirurgia



Dottorato di Ricerca in
Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale

(Coordinatore: Prof. Gianni Marone)

Tutore: Prof. Giovanni Esposito

XXIV Ciclo

Tesi Sperimentale

*Effetti dell'accesso vascolare arterioso, in procedure endovascolari,
sulla funzione endoteliale digitale periferica.*

Dott. Luigi Di Serafino

Sommario

Abstract.....	3
Introduzione.....	5
Metodi.....	9
<i>Disegno dello studio</i>	9
<i>Selezione dei Pazienti</i>	9
<i>Procedure Sperimentali</i>	10
<i>Analisi dei dati</i>	14
Risultati.....	14
<i>Popolazione dello studio – Caratteristiche cliniche</i>	14
<i>Popolazione dello studio – Caratteristiche procedurali ed angiografiche</i>	15
<i>Valutazione della funzione endoteliale microvascolare</i>	16
<i>Impatto delle condizioni procedurali sulla variazione della funzione microvascolare nei pazienti con accesso radiale</i>	18
<i>Resistenza microvascolare periferica e coronarica ed estensione della malattia aterosclerotica coronarica</i>	18
Discussione.....	20
Conclusioni.....	23
Bibliografia.....	24
Figure e Tabelle	26

Abstract

Introduzione: Scopo di questo studio è stato quello di verificare se, in pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco, la funzione del microcircolo digitale, post procedurale, fosse ridotta nei pazienti sottoposti ad accesso radiale rispetto a quelli sottoposti ad accesso femorale. Inoltre, è stata ricercata l'eventuale stretta correlazione tra disfunzione microvascolare periferica e quella miocardica, e valutato il ruolo predittivo dell'Endoscore nell'identificazione dei pazienti affetti da malattia aterosclerotica coronarica.

Metodi e Risultati: Sono stati arruolati 38 pazienti (19 con accesso radiale e 19 con accesso femorale), la cui funzione endoteliale digitale è stata studiata in tre diverse occasioni: a) prima dello studio angiografico coronarico (Baseline), b) 24 ore dopo accesso vascolare (24h post procedura) e c) a 30 giorni di follow up (Follow Up). Dopo accesso radiale, a 24 ore dalla procedura, sia i valori di Endoscore che quelli di RHI erano significativamente ridotti rispetto ai valori di base (Endoscore: 0.26 ± 0.19 vs 0.41 ± 0.28 , $p = 0.02$; RHI: 1.72 ± 0.35 vs 1.94 ± 0.39 , $p = 0.02$), a differenza di quanto osservato nel gruppo di pazienti con accesso femorale (Endoscore: 0.46 ± 0.39 vs 0.44 ± 0.34 , $p = 0.76$; RHI: 2.06 ± 0.70 vs 2.07 ± 0.67 $p = 0.94$). Tale disfunzione microvascolare, molto più evidente nei pazienti che, di base, presentavano una normale funzione, migliora spontaneamente dopo 30 giorni, ed è dipendente dalle variabili procedurali e dal processo infiammatorio loco-regionale determinato dall'accesso percutaneo. Inoltre, mentre il solo RHI è significativamente inversamente correlato con l'Indice di Resistenza Miocardica (IMR), entrambi lo sono con lo score di Bogaty, che valuta l'estensione della malattia aterosclerotica coronarica.

Conclusioni: L'accesso radiale riduce significativamente la funzione microvascolare periferica. Tale danno è strettamente dipendente dal tipo di materiale impiegato e dai tempi procedurali e

migliora spontaneamente dopo 30 giorni. Inoltre, la stretta correlazione tra gli indici di disfunzione del microcircolo periferico e l'indice di resistenza miocardica e l'estensione della malattia aterosclerotica coronarica, incoraggia lo studio della funzione microvascolare periferica, anche nella pratica clinica, nella stratificazione del rischio cardiovascolare.

Introduzione

Sin dalla sua introduzione, avvenuta nel 1989, l'accesso trans-radiale ha riscosso molto successo sia per le procedure percutanee diagnostiche che per quelle interventistiche (1). Questo tipo di approccio, in confronto a quello femorale, consente una significativa riduzione delle complicanze vascolari e dei costi procedurali, soprattutto nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta (SCA) e ad alto rischio di sanguinamento (2). Inoltre, dopo accesso radiale, è possibile ottenere una più precoce mobilizzazione del paziente e, conseguentemente, una riduzione dei tempi di ospedalizzazione (3-11).

E' stato recentemente dimostrato come l'accesso radiale induca un'iperplasia intimale, un'inflammatione della tonaca media e necrosi tissutale (12). Tali riscontri hanno messo in dubbio il possibile impiego di tali condotti arteriosi, se precedentemente impiegati come accesso percutaneo, per il confezionamento di by-pass aorto-coronarici. Inoltre, è stato dimostrato come, dopo accesso radiale, la variazione in calibro dell'arteria radiale durante iperemia reattiva, sia significativamente ridotta rispetto all'arteria controlaterale, non impiegata come accesso percutaneo (13). Ciò è probabilmente dovuto non solo ad una disfunzione endoteliale peri-procedurale, a carico dell'arteria radiale, ma anche al processo infiammatorio successivo

all'accesso vascolare. L'estensione di tale processo infiammatorio e la sua influenza sulla funzione microvascolare periferica non sono ancora note.

La disfunzione endoteliale è una componente chiave del processo aterogenetico e contribuisce alla progressione delle malattie cardiovascolari (14). Infatti, essa rappresenta la fase iniziale della malattia aterosclerotica coronarica (14) (CAD) e la sua presenza, a carico dei vasi coronarici o di quelli periferici, costituisce un fattore predittivo indipendente di nuovi eventi cardiovascolari(15).

Sul piano fisiopatologico, tale condizione è caratterizzata da una sensibile modifica strutturale e funzionale delle cellule endoteliali, che risultano in una ridotta produzione di ossido nitrico, con un conseguente aumentato tono vasocostrittore e favorimento dei processi infiammatori che possono condurre a trombosi (16).

Giacché la disfunzione endoteliale è una condizione reversibile, e generalizzata, il suo precoce riscontro potrebbe avere significativi effetti terapeutici e prognostici (17,18).

Molte delle metodiche impiegate per lo studio della funzione endoteliale sono complesse e, soprattutto, operatore-dipendenti; ciò non ha favorito la diffusione di tale studio nella pratica clinica (15,17).

Lo studio del tono arterioso periferico, durante iperemia reattiva (Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry – RH_PAT), è una metodica che consente di studiare, in modo non invasivo, la funzione endoteliale microvascolare periferica. Il sistema, misurando eventuali cambiamenti del volume di sangue che giunge al dito durante iperemia reattiva, calcola in modo del tutto automatico ed operatore indipendente, gli indici di funzionalità microvascolare periferica, come l'indice di iperemia reattiva (RHI) e l'Endoscore.

L'RHI è stato già dimostrato essere più basso nei pazienti con disfunzione endoteliale coronarica, valutata mediante risposta all'acetilcolina, ed un valore più basso di 1.35 consente di identificare, con una sensibilità e specificità rispettivamente dell'80 e dell'85%, i pazienti con disfunzione endoteliale coronarica (19). Inoltre, l'Endoscore, validato su di un'ampia popolazione di pazienti, è strettamente correlato alla presenza di multipli fattori di rischio cardiovascolari. Questo, inoltre, consente di identificare, in modo oggettivo, i pazienti con disfunzione endoteliale, a più alto rischio cardiovascolare, (Endoscore < 0.40) e quelli con normale funzione (Endoscore \geq 0.40).(16)

Scopo di questo studio è stato quello di verificare se, in pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco, la funzione del microcircolo digitale, post procedurale, fosse ridotta nei pazienti sottoposti ad

accesso radiale rispetto a quelli sottoposti ad accesso femorale, e se l'inflammazione loco-regionale, piuttosto che la sola disfunzione endoteliale dell'arteria impiegata come accesso vascolare, fosse co-responsabile di eventuali cambiamenti peri-procedurali degli indici di funzionalità microvascolare periferica.

E' stato precedentemente dimostrato, inoltre, come lo studio della funzione del microcircolo coronarico abbia un importante ruolo nella stratificazione del rischio cardiovascolare e nella determinazione della prognosi nei pazienti con CAD (20-26). L'Indice di Resistenza Miocardica (IMR) è stato recentemente introdotto e validato come misura della resistenza del microcircolo coronarico e quindi come ulteriore marker di disfunzione microvascolare(27-29). Tale indice non è influenzato né dalle condizioni emodinamiche in cui versa il paziente né dal flusso coronarico in condizioni di base. Il calcolo di tale indice è di estrema semplicità in assenza di lesioni emodinamicamente significative a carico dell'albero coronarico; invece, nel caso di una o più lesioni emodinamicamente significative, il calcolo di tale indice richiede la misurazione della pressione di incuneamento capillare coronarica (Coronary Wedge Pressure), per poter considerare il contributo pressorio prodotto da eventuali circoli collaterali (30).

Ulteriore obiettivo di tale studio è stato quindi quello di verificare la possibile correlazione tra gli indici funzione microvascolare periferica e miocardica.

Metodi

Disegno dello studio

In questo studio prospettico, monocentrico e randomizzato (1:1), dopo aver ottenuto il consenso informato, i pazienti sono stati assegnati a due diverse tipologie di approccio percutaneo: a) con accesso radiale, o b) con accesso femorale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio della funzione microvascolare periferica in tre diverse occasioni: 1) al mattino dello stesso giorno dello studio angiografico, 2) 24 ore dopo studio angiografico e 3) 30 giorni dopo la procedura.

Selezione dei Pazienti

Dal Novembre 2010 al Novembre 2011, sono stati arruolati 54 pazienti sintomatici per angina pectoris e con indicazione a studio coronarografico. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica e/o percutanea durante lo stesso ricovero (n = 16).

Quindi, solo i pazienti per i quali non è stata indicata alcuna procedura di rivascolarizzazione

(percutanea o chirurgica), o la stessa rimandata al termine del follow-up, sono stati inclusi nello studio (n = 38).

I criteri di esclusione sono stati i seguenti:

1. Pregresso accesso vascolare radiale;
2. Pregressa rivascolarizzazione chirurgia cardiaca con impiego di più di una mammaria;
3. Infarto del Miocardio nei 3 mesi precedenti allo studio;
4. Patologie severe dell'apparato valvolare;
5. Una frazione di eiezione < 35%;
6. Presenza di Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO);
7. Insufficienza renale severa;
8. Insufficienza epatica severa.

Procedure Sperimentali

- a) Valutazione della funzione microvascolare periferica

La funzione microvascolare periferica è stata studiata, previa sospensione da almeno 24 ore di tutti i farmaci vasoattivi, mediante l'analisi del tono arterioso periferico ottenuta

con il sistema EndoPAT 2000 (Itamar Medical Inc., Caesarea, Israel), così come precedentemente descritto (16,19) ed illustrato in Figura 1. In breve, l'EndoPAT misura eventuali modifiche del volume di sangue che giunge alla falangetta del dito indice, valutando l'ampiezza dell'onda sfigmica periferica. Tale device, infatti, è costituito, tra l'altro, da specifiche probe disegnate appositamente per contenere l'estremità distale del dito indice e composte di una membrana elastica interna che si gonfia automaticamente per far aderire al meglio il dito al device.

Il protocollo sperimentale prevede, quindi, tre fasi della durata ciascuna di 5 minuti:

- 1) Fase Basale: durante questa fase il sistema misura l'entità del segnale sfigmico, o l'onda pressoria percepita in periferia, in condizioni basali ad entrambe le dita;
- 2) Fase Occlusiva: in questa fase il bracciale dello sfigmomanometro, precedentemente posto in corrispondenza del braccio sperimentale, generalmente il destro, viene gonfiato ad una pressione maggiore di almeno 20mmHg rispetto a quella sistolica sistemica; in questo modo, ad avvenuta occlusione ed in corrispondenza del dito sperimentale, il sistema non percepisce alcun segnale, rilevando solo quello del dito controlaterale;

3) Fase Iperemica: in questa fase il bracciale dello sfigmomanometro viene sgonfiato ed il sistema misurerà l'intensità della risposta iperemica a livello del dito sperimentale.

L'analisi dei dati, eseguita mediante apposito software, consente di ricavare almeno due indici di funzionalità endoteliale:

- I. Reactive Hyperemia Index (RHI), che si ricava dal rapporto del segnale sfigmico durante iperemia reattiva nel braccio sperimentale e del braccio di controllo, il tutto normalizzato per lo stesso rapporto calcolato durante la fase basale;
- II. Framingham Reactive Hyperemia Index o Endoscore (16), che rappresenta il logaritmo naturale del RHI calcolato in un periodo temporale ben definito, secondo la seguente formula:

$$\text{Endoscore} = \ln[\text{RHI occluded (90-120" seconds)}/\text{RHI control (90-120")}] =$$

$$\ln\left(\frac{PWA_{occ}(90s - 120s)}{PWA_{occ}(BL)} \bigg/ \frac{PWA_{cont}(90s - 120s)}{PWA_{cont}(BL)}\right)$$

dove \ln è il logaritmo in base e ; RHI è l'iperemia reattiva (che è il rapporto tra

l'ampiezza media dell'onda sfigmica (PWA) nella fase iperemica e lo stesso rapporto

nella fase basale); *occ* indica il braccio sperimentale, che quindi è soggetto ad

occlusione; *cont* è invece il braccio controlaterale che funge da controllo.

b) Valutazione dell'Indice di Resistenza Miocardica (IMR)

A tutti i pazienti sottoposti ad angiografia coronarica, esenti da lesioni emodinamicamente significative e in assenza di graft aorto-coronarici, è stato misurato l'indice di resistenza miocardica (IMR) così come precedentemente descritto (27-29,31-35). In breve, dopo somministrazione di eparina non frazionata (100UI/Kg), una speciale guida di pressione (Pressure Wire Certus, SJM), dotata di un sensore distale in grado di misurare pressione e temperatura, è stata introdotta all'interno del ramo discendente anteriore (IVA) della coronaria sinistra e l'iperemia indotta mediante infusione endovenosa di adenosina. L'IMR è stato calcolato mediante tecnica della termodiluizione, ed è dato dal prodotto tra la pressione media distale, nella discendente anteriore della coronaria sinistra, e il tempo medio di transito (T_{mn}) durante iperemia massimale.

Analisi dei dati

L'analisi dei dati è stata eseguita mediante GraphPad Prism 5.0. I dati categorici sono stati analizzati mediante il test di Fisher, quelli continui mediante il test T di Student per dati appaiati e non, dove possibile. Il coefficiente di Pearson è stato impiegato per calcolare le correlazioni tra dati. I risultati sono stati espressi come media dei valori con deviazione standard o come numero assoluto e rispettiva percentuale. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Risultati

Popolazione dello studio – Caratteristiche cliniche

Le caratteristiche cliniche dei pazienti sono riassunte nella Tabella 1. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi, sia in termini di fattori di rischio che di carattere demografico. La maggior parte dei pazienti era relativamente giovane (60.8 ± 6.5 vs 62.9 ± 12.4 , rispettivamente nel gruppo radiale e in quello femorale, $p = ns$) e affetta da ipertensione e dislipidemia. Meno rappresentato, in entrambi i gruppi, il diabete mellito (10.5% vs 21.1%, $p = ns$). Una buona parte di pazienti, equamente distribuita in entrambi i gruppi, è stata sottoposta a

precedente intervento di rivascolarizzazione percutanea (rispettivamente il 31.6% vs 26.3%, $p =$ ns). Non sono state rilevate, inoltre, differenze significative nelle caratteristiche ecocardiografiche (Tabella 2).

Popolazione dello studio – Caratteristiche procedurali ed angiografiche

Come mostrato nella Tabella 3, non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di pazienti, sia in termini di tempi procedurali (44.3 ± 12.5 vs 38.9 ± 8.1 , $p =$ ns), numero di cateteri impiegati (rispettivamente, 4.1 ± 1.3 vs 4.3 ± 0.7 , $p =$ ns) e nella quantità di mezzo di contrasto utilizzato (240.9 ± 63.3 vs 212.2 ± 51.5 , $p =$ ns). Nessuna complicanza peri-procedurale, relativamente all'accesso vascolare, è stata riscontrata nei due gruppi di pazienti, eccetto spasmo dell'arteria radiale, accaduto in 3 pazienti (16%) e prontamente gestito con successo, senza che questo comportasse il ricorso ad un nuovo accesso arterioso.

Tra le caratteristiche angiografiche (Tabella 3), nessuna differenza significativa è stata riscontrata, tra i due gruppi di pazienti, nell'estensione della malattia aterosclerotica coronarica, indipendentemente dalla presenza o meno di lesioni angiograficamente significative e valutata mediante il calcolo dello score di Bogaty (36) (rispettivamente 1.51 ± 0.88 vs 1.09 ± 0.97 , $p =$

ns); inoltre, più della metà dei pazienti studiati, non presentava alcuna lesione angiograficamente significativa (63.1% vs 52.3%, $p = ns$). In circa il 25% dei pazienti sottoposti a studio coronarografico è stata indicata rivascolarizzazione chirurgica o percutanea. La Fractional Flow Reserve (FFR) è stata misurata in 16 pazienti del gruppo con accesso radiale, 7 di questi con valore ≤ 0.80 , e 14 pazienti del gruppo con accesso femorale, di cui 6 con valore ≤ 0.80 ; nei pazienti con FFR positiva ($FFR \leq 0.80$), l'angioplastica, o la rivascolarizzazione chirurgica, sono state posposte, o i pazienti trattati con terapia medica massimale. Solo nei pazienti con valore di FFR negativo (> 0.80) è stato calcolato l'indice di resistenza miocardica (IMR), mediante tecnica della termodiluizione, e non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra i due gruppi di pazienti (29.9 ± 16.8 vs 37.6 ± 31.9 rispettivamente, $p = ns$).

Valutazione della funzione endoteliale microvascolare

La funzione endoteliale microvascolare, valutata mediante calcolo dell'Endoscore e dell'Indice di Iperemia Reattiva (RHI), non è stata significativamente diversa tra i due gruppi di pazienti sia in condizioni di base (@ Baseline), che 24 dopo la procedura (@ 24h), o al follow up di 30 giorni (@ Follow up). Come evidenziato nella Tabella 4, a 24 ore dalla procedura, sia l'indice di

iperemia reattiva che l'Endoscore erano sensibilmente ridotti nel gruppo radiale rispetto al gruppo con accesso femorale (RHI: 1.72 ± 0.35 vs 2.03 ± 0.70 , $p = 0.06$; Endoscore: 0.26 ± 0.19 vs 0.46 ± 0.39 , $p = 0.06$). Inoltre, come mostrato nelle Figure 2 e 3, nei pazienti con accesso radiale, sia i valori di Endoscore che quelli di RHI, 24 ore dopo la procedura, erano significativamente ridotti rispetto ai valori di base (Endoscore: 0.26 ± 0.19 vs 0.41 ± 0.28 , $p = 0.02$; RHI: 1.72 ± 0.35 vs 1.94 ± 0.39 , $p = 0.02$). Ciò, invece, non è stato osservato nei pazienti sottoposti ad accesso femorale (Endoscore: 0.46 ± 0.39 vs 0.44 ± 0.34 , $p = 0.76$; RHI: 2.06 ± 0.70 vs 2.07 ± 0.67 , $p = 0.94$) (Figure 4 e 5). Come si evince dalle Figure 6 e 7, la riduzione degli indici di funzionalità microvascolare periferica, osservata nel gruppo di pazienti con accesso radiale, è stata significativamente più pronunciata nei pazienti che, di base, presentavano un valore di Endoscore > 0.40 e quindi con una normale funzione microvascolare periferica ($\Delta 24$ Endoscore: -0.30 ± 0.25 vs -0.04 ± 0.17 , $p = 0.02$; $\Delta 24$ RHI: -0.39 ± 0.41 vs -0.10 ± 0.29 , $p = 0.11$).

Inoltre, 30 giorni dopo la procedura percutanea, è stato osservato, nei pazienti con accesso radiale, un deciso miglioramento della funzione microvascolare endoteliale (Figure 8 e 9);

mentre, nei pazienti con accesso femorale, sia l'Indice di Iperemia Reattiva che l'Endoscore sono stati costanti per tutto il periodo dello studio (Figure 10 e 11).

Impatto delle condizioni procedurali sulla variazione della funzione microvascolare nei pazienti con accesso radiale

Nel gruppo di pazienti con accesso radiale, in particolare nei pazienti con normale funzione endoteliale di base (Endoscore ≥ 0.40), la riduzione a 24 ore della funzione microvascolare ($\Delta 24$ -Endoscore), a carico del braccio sperimentale, è significativamente correlato al numero di cateteri impiegato ($r = 0.68$, $r^2 = 0.46$, $p = 0.05$), ai tempi procedurali ($r = 0.77$, $r^2 = 0.60$, $p = 0.02$), ma non dalla quantità di mezzo di contrasto somministrato (Figure 12 e 13).

Inoltre, come mostrato nelle Figure 14 e 15, nei pazienti con accesso radiale, l'utilizzo dell'introduttore idrofilico lungo (6Fr. Terumo Radifocus Introducer II, 25cm), rispetto a quello più corto (6Fr. Terumo Radifocus Introducer II, 10cm), non determina una significativa riduzione peri-procedurale né dell'indice iperemia reattiva né dell'Endoscore (Figure 14 e 15).

Resistenza microvascolare periferica e coronarica ed estensione della malattia aterosclerotica coronarica

Nei pazienti sottoposti a studio coronarografico, indipendentemente dal tipo di accesso, e in assenza di lesioni emodinamicamente significative, l'indice di resistenza miocardica (IMR) ha mostrato una significativa e modesta inversa correlazione con l'indice di iperemia reattiva periferica (RHI) ($r = - 0.53$, $r^2 = 0.28$, $p=0.03$) (Figura 16). Inoltre, sia l'indice di iperemia reattiva (RHI) che l'Endoscore hanno mostrato una significativa inversa correlazione con l'estensione della malattia aterosclerotica coronarica, valutata mediante calcolo dello score di Bogaty (RHI vs Bogaty Score: $r = - 0.36$, $r^2 = 0.13$, $p=0.05$; Endoscore vs Bogaty Score: $r = - 0.43$, $r^2 = 0.19$, $p=0.01$) (Figure 17 e 18).

Discussione

Nel nostro studio abbiamo dimostrato che l'accesso arterioso radiale, nell'ambito di procedure diagnostiche coronariche, si associa a una significativa disfunzione endoteliale loco-regionale.

L'assenza di alterazioni post-procedurali nella risposta iperemica del microcircolo digitale, in pazienti randomizzati all'accesso femorale, esclude un'eventuale componente sistemica. Tale alterazione è transitoria, come dimostrato dal ripristino della risposta endoteliale a distanza di 30 giorni dalla procedura. I nostri dati, infine, dimostrano una buona correlazione tra la risposta iperemica, pre-procedurale, del microcircolo periferico e quella della microcircolo coronarico, suggerendo un possibile ruolo della valutazione con EndoPAT nello studio non-invasivo della disfunzione microcircolatoria coronarica.

Studi osservazionali hanno dimostrato che la cannulazione dell'arteria radiale, durante procedure di cateterismo cardiaco, si associa a una significativa disfunzione endoteliale non solo nell'area adiacente all'accesso vascolare, ma anche a monte nell'arteria brachiale. Questa alterazione è stata messa in correlazione con lo sfregamento meccanico generato dall'introduzione e dal passaggio di cateteri e/o introduttori. Purtroppo questi studi sono affetti da numerose limitazioni che non consentono di trarre conclusioni definitive: 1) alcuni di questi hanno incluso non solo

pazienti sottoposti a procedure diagnostiche, ma anche pazienti trattati con angioplastica coronarica percutanea, che di per sé può indurre disfunzione endoteliale sistemica; 2) l'assunzione da parte di alcuni di questi pazienti di farmaci antiaggreganti (ad esempio Clopidogrel, in pazienti sottoposti ad angioplastica), noti per la loro capacità di modulare la funzione endoteliale, può aver rappresentato un fattore confondente (37,38); 3) dati discordanti sono presenti in letteratura relativamente alla durata di questa disfunzione endoteliale, con un range che varia da 24 ore a circa 3 mesi. Inoltre, non è ancora chiaro se tale alterazione sia esclusivamente legata al danno meccanico da sfregamento o possa anche essere dovuta a fenomeni infiammatori loco-regionali. In tal caso, ci si aspetterebbe una disfunzione endoteliale non solo nei segmenti vascolari a monte del sito di puntura (ad es. nei segmenti attraversati dai cateteri), ma anche a valle del sito di puntura in territori non attraversati da alcun device.

In questo studio abbiamo randomizzato, a procedure radiale o femorale, pazienti esclusivamente sottoposti ad angiografia coronarica, dimostrando come la puntura radiale determini una significativa riduzione, post-procedurale, sia dell'Endoscore che dell'indice di iperemia reattiva (RHI). Tale modifica non si osserva dopo accesso femorale, suggerendo l'assenza di una componente sistemica. Inoltre, tale riduzione della funzione microvascolare

periferica, osservata in questo gruppo di pazienti, tende ad autolimitarsi nel tempo e recupera totalmente, e spontaneamente, dopo solo un mese dalla procedura percutanea.

L'alterata risposta iperemica digitale, osservata a valle del sito di puntura, dimostra che tale disfunzione endoteliale non solo è la diretta conseguenza del danno da sfregamento a carico dei segmenti vascolari attraversati dai cateteri endovascolari (come suggerito dalla correlazione inversa tra risposta endoteliale e numero di cateteri impiegati/tempi procedurali), ma anche dal processo infiammatorio loco-regionale indotto dall'accesso percutaneo.

Questa disfunzione endoteliale post-procedurale è sensibilmente più pronunciata nei pazienti con un valore di Endoscore di base maggiore di 0.4. I pazienti che presentavano una normale funzione endoteliale di base erano più soggetti a rischio di sviluppare disfunzione del microcircolo distale in seguito a puntura radiale, rispetto a quelli che già prima della procedura avevano valori patologici di Endoscore.

Altro dato interessante, fornito dal nostro studio, è stato il riscontro di una significativa correlazione tra gli indici di funzionalità microvascolare periferica, in particolare l'indice di iperemia reattiva, e l'indice di resistenza miocardica (IMR). Questo dato conferma che la disfunzione endoteliale sia un processo sistemico e che, mediante studio della funzione

microvascolare periferica, è possibile predire quella miocardica. Inoltre, la correlazione trovata tra Endoscore e diffusione della malattia aterosclerotica coronarica, consente di indentificare i pazienti ad alto rischio cardiovascolare con una buona probabilità di riscontro di lesioni aterosclerotiche allo studio angiografico. Questi ultimi dati incoraggiano lo studio della funzione microvascolare periferica, non solo per scopi puramente scientifici, ma anche nella pratica clinica, e sono quindi di supporto per ulteriori studi volti a favorirne l'uso come esame diagnostico non invasivo nella stratificazione del rischio cardiovascolare.

Conclusioni

L'accesso radiale, scelto per le procedure percutanee, riduce significativamente la funzione microvascolare periferica. Tale fenomeno non è solo dipendente dal danno di sfregamento legato alla cannulazione dell'arteria radiale ma anche al processo infiammatorio loco-regionale. Inoltre, l'impiego nella pratica clinica dell'EndoPAT, e degli indici di funzionalità del microcircolo periferico, potrebbe giocare un ruolo fondamentale nello screening dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare e nella diagnosi precoce della malattia aterosclerotica coronarica.

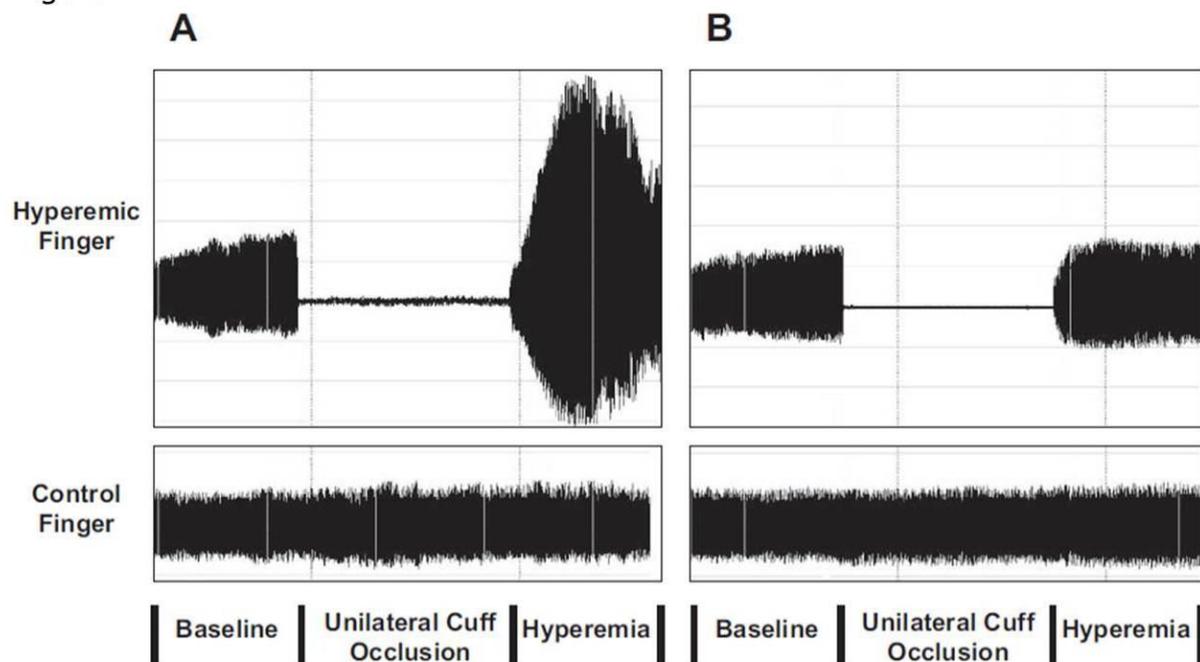
Bibliografia

1. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989;16:3-7.
2. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*;377:1409-20.
3. Choussat R, Black A, Bossi I, Fajadet J, Marco J. Vascular complications and clinical outcome after coronary angioplasty with platelet IIb/IIIa receptor blockade. Comparison of transradial vs transfemoral arterial access. *Eur Heart J* 2000;21:662-7.
4. Cooper CJ, El-Shiekh RA, Cohen DJ, et al. Effect of transradial access on quality of life and cost of cardiac catheterization: A randomized comparison. *Am Heart J* 1999;138:430-6.
5. Hildick-Smith DJ, Ludman PF, Lowe MD, et al. Comparison of radial versus brachial approaches for diagnostic coronary angiography when the femoral approach is contraindicated. *Am J Cardiol* 1998;81:770-2.
6. Kiemeneij F, Fraser D, Slagboom T, Laarman G, van der Wieken R. Hydrophilic coating aids radial sheath withdrawal and reduces patient discomfort following transradial coronary intervention: a randomized double-blind comparison of coated and uncoated sheaths. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:161-4.
7. Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1269-75.
8. Klinke WP, Hilton JD, Warburton RN, Warburton WP, Tan RP. Comparison of treatment outcomes in patients \geq 80 years undergoing transradial versus transfemoral coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;93:1282-5.
9. Louvard Y, Lefevre T, Allain A, Morice M. Coronary angiography through the radial or the femoral approach: The CARAFE study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:181-7.
10. Ludman PF, Stephens NG, Harcombe A, et al. Radial versus femoral approach for diagnostic coronary angiography in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;79:1239-41.
11. Mann T, Cubeddu G, Bowen J, et al. Stenting in acute coronary syndromes: a comparison of radial versus femoral access sites. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:572-6.
12. Staniloae CS, Mody KP, Sanghvi K, et al. Histopathologic changes of the radial artery wall secondary to transradial catheterization. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:527-32.
13. Dawson EA, Rathore S, Cable NT, Wright DJ, Morris JL, Green DJ. Impact of introducer sheath coating on endothelial function in humans after transradial coronary procedures. *Circ Cardiovasc Interv*;3:148-56.
14. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
15. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
16. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:2467-74.
17. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-8.
18. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:71B-74B.
19. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2137-41.

20. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:1121-6.
21. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004;15:259-64.
22. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830-40.
23. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-8.
24. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. *Circulation* 2001;104:3091-6.
25. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003;91:19H-24H.
26. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
27. Fearon WF, Aarnoudse W, Pijls NH, et al. Microvascular resistance is not influenced by epicardial coronary artery stenosis severity: experimental validation. *Circulation* 2004;109:2269-72.
28. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation* 2003;107:3129-32.
29. Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation* 2006;113:2054-61.
30. Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. *EuroIntervention*;5:939-45.
31. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation* 2004;110:2137-42.
32. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J* 2004;25:219-23.
33. De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation* 2001;104:2003-6.
34. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-8.
35. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002;105:2482-6.
36. Bogaty P, Brecker SJ, White SE, et al. Comparison of coronary angiographic findings in acute and chronic first presentation of ischemic heart disease. *Circulation* 1993;87:1938-46.
37. Jakubowski A, Chlopicki S, Olszanecki R, et al. Endothelial action of thienopyridines and thienopyrimidinones in the isolated guinea pig heart. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72:139-45.
38. Ziemianin B, Olszanecki R, Uraz W, Marcinkiewicz E, Gryglewski RJ. Thienopyridines: effects on cultured endothelial cells. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:597-604.

Figure e Tabelle

Figura 1



Analisi del tono arterioso periferico ottenuta con il sistema EndoPat 2000. La fase iperemica, post occlusiva, è ben identificabile nel paziente normale (Pannello A), mentre è decisamente ridotta nel paziente con disfunzione microvascolare periferica (Pannello B)

Tabella 1

Caratteristiche Cliniche

	Radiali (n = 19)	Femorali (n = 19)	p
<i>Età, media ± sd</i>	60,8 ± 6,49	62,9 ± 12,4	0,56
<i>Maschi, n (%)</i>	15 (78,9)	15 (78,9)	1,00
<i>BMI, media ± sd</i>	28,3 ± 4,77	26,8 ± 3,2	0,26
<i>Fumatori, n (%)</i>	6 (31,6)	5 (26,3)	1,00
<i>Iperensione, n (%)</i>	11 (57,9)	13 (68,4)	0,74
<i>Ipercolesterolemia, n (%)</i>	15 (78,9)	16 (84,2)	1,00
<i>Famigliarità per CAD, n (%)</i>	4 (21,1)	3 (15,8)	1,00
<i>Diabete, n (%)</i>	2 (10,5)	4 (21,1)	0,66
<i>Pregressi eventi cardiovascolari, n (%)</i>	6 (31,6)	5 (26,3)	1,00
<i>Pregresse PCI, n (%)</i>	6 (31,6)	5 (26,3)	1,00
<i>Pregresso CABG, n (%)</i>	0 (0)	3 (15,8)	0,23
<i>Angina Stabile, n (%)</i>	12 (63,2)	8 (42,1)	0,33

Tabella 2

Caratteristiche Ecocardiografiche

	Radiali (n = 19)	Femorali (n = 19)	p
FE, media \pm sd	60,8 \pm 3,4	60,3 \pm 3,9	0,70
DTD, media \pm sd	50,5 \pm 5,7	51,5 \pm 3,6	0,55
DTS, media \pm sd	33,1 \pm 6,9	33,4 \pm 7,7	0,93
E, media \pm sd	0,6 \pm 0,1	0,8 \pm 0,3	0,11
E' laterale, media \pm sd	0,1 \pm 0,1	0,2 \pm 0,3	0,42
E' settale, media \pm sd	0,07 \pm 0,02	0,1 \pm 0,0	0,84
VS Massa, media \pm sd	179,5 \pm 55,5	154,4 \pm 33,6	0,19
VS Massa Ind., media \pm sd	84,2 \pm 19,1	77,9 \pm 14,7	0,42

(FE: Frazione di Eiezione; DTD: Diametro Tele-Diastolico; DTS: Diametro Tele-Sistolico;
VS: Ventricolo Sinistro)

Tabella 3

Caratteristiche Procedurali ed Angiografiche

	Radial (n = 19)	Femoral (n = 19)	p
Tempi Procedurali, media (min) \pm sd	44,3 \pm 12,5	38,9 \pm 8,1	0,14
M.d.C Somministrato, media (ml) \pm sd	240,9 \pm 63,3	212,2 \pm 51,5	0,18
No. di Cateteri Impiegati, media \pm sd	4,1 \pm 1,3	4,3 \pm 0,7	0,63
No. di Vasi Malati, n (%)			
1	6 (31,6)	3 (15,8)	0,45
2	4 (21,1)	3 (15,8)	1,00
≥ 3	2 (10)	4 (21,1)	0,66
Bogaty Score, media \pm sd	1,51 \pm 0,88	1,09 \pm 0,97	0,19
FFR, media \pm sd	0,82 \pm 0,11	0,82 \pm 0,11	0,89
CFR, media \pm sd	2,5 \pm 1,4	3,47 \pm 1,41	0,08
IMR, media \pm sd	29,9 \pm 16,8	37,6 \pm 31,9	0,55

M.d.C: Mezzo di contrasto; FFR: Fractional Flow Reserve; CFR: Coronary Flow Reserve; IMR: Indice di resistenza miocardica

Tabella 4

EndoPat @ Baseline

	Radial (n = 19)	Femoral (n = 19)	p
PAD, media \pm sd	79,7 \pm 4,0	78,2 \pm 5,9	0,45
PAS, media \pm sd	135,6 \pm 13,2	135,8 \pm 15,3	0,96
RHI, media \pm sd	1,94 \pm 0,39	2,07 \pm 0,67	0,48
Endoscore, media \pm sd	0,41 \pm 0,28	0,44 \pm 0,34	0,76

EndoPat @ 24h

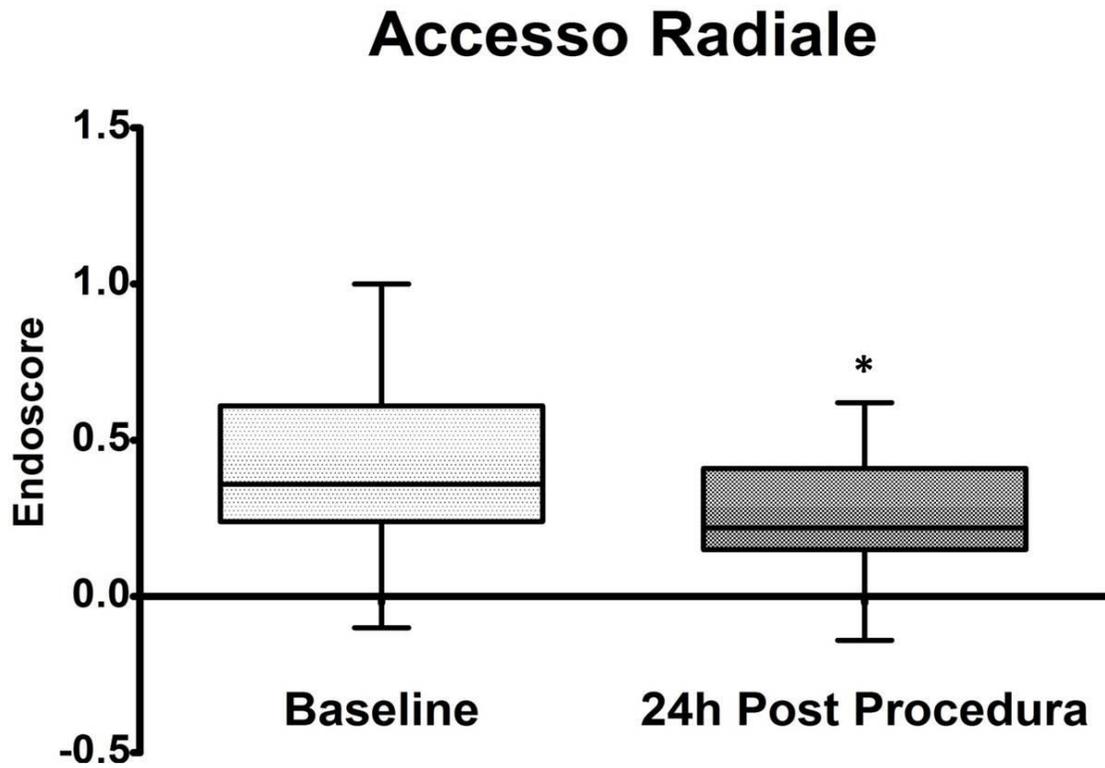
PAD, media \pm sd	77,3 \pm 6,9	77,1 \pm 6,3	0,94
PAS, media \pm sd	134,6 \pm 19,5	123,9 \pm 16,9	0,09
RHI, media \pm sd	1,72 \pm 0,35	2,06 \pm 0,70	0,06
Endoscore, media \pm sd	0,26 \pm 0,19	0,46 \pm 0,39	0,06

EndoPat @ Follow Up

PAD, media \pm sd	80,0 \pm 5,3	76,0 \pm 127,1	0,08
PAS, media \pm sd	136,8 \pm 14,8	127,1 \pm 9,9	0,09
RHI, media \pm sd	2,07 \pm 0,99	2,06 \pm 0,62	0,97
Endoscore, media \pm sd	0,49 \pm 0,47	0,42 \pm 0,33	0,70

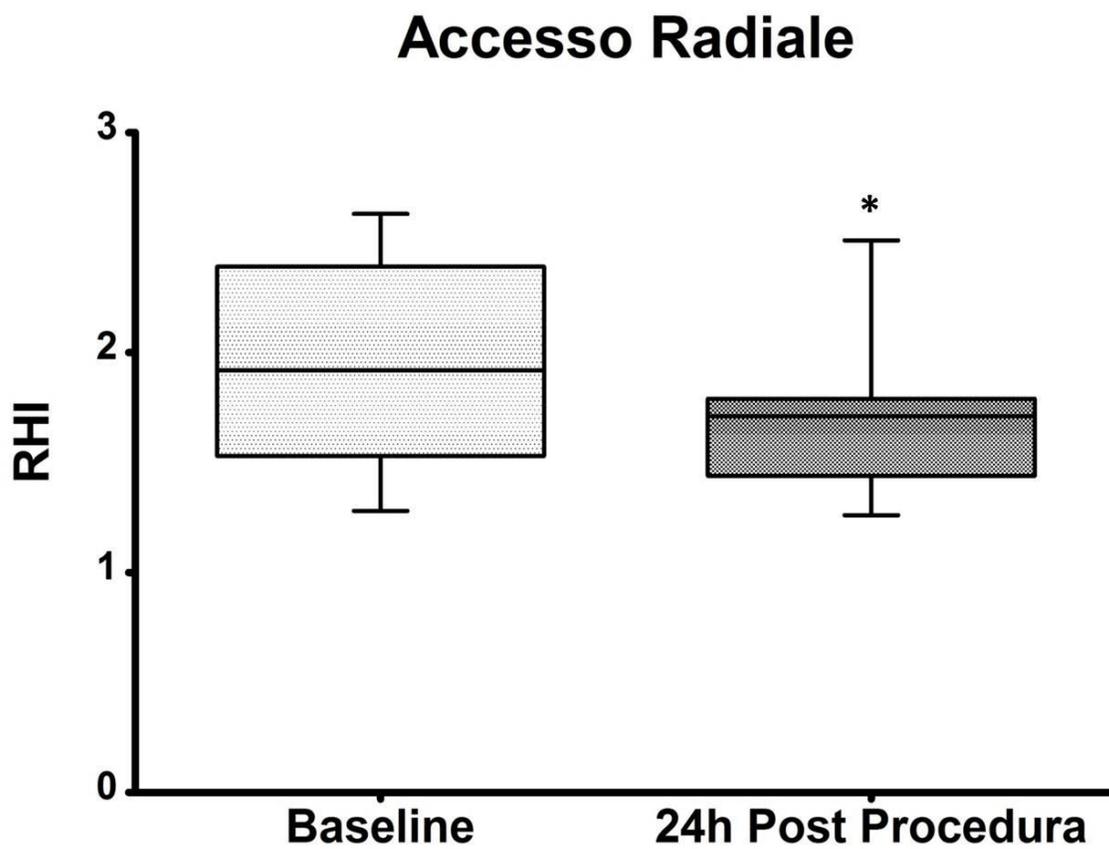
PAD: Pressione Arteriosa Diastolica; PAS: Pressione Arteriosa Sistolica; RHI: Indice di Iperemia Reattiva

Figura 2



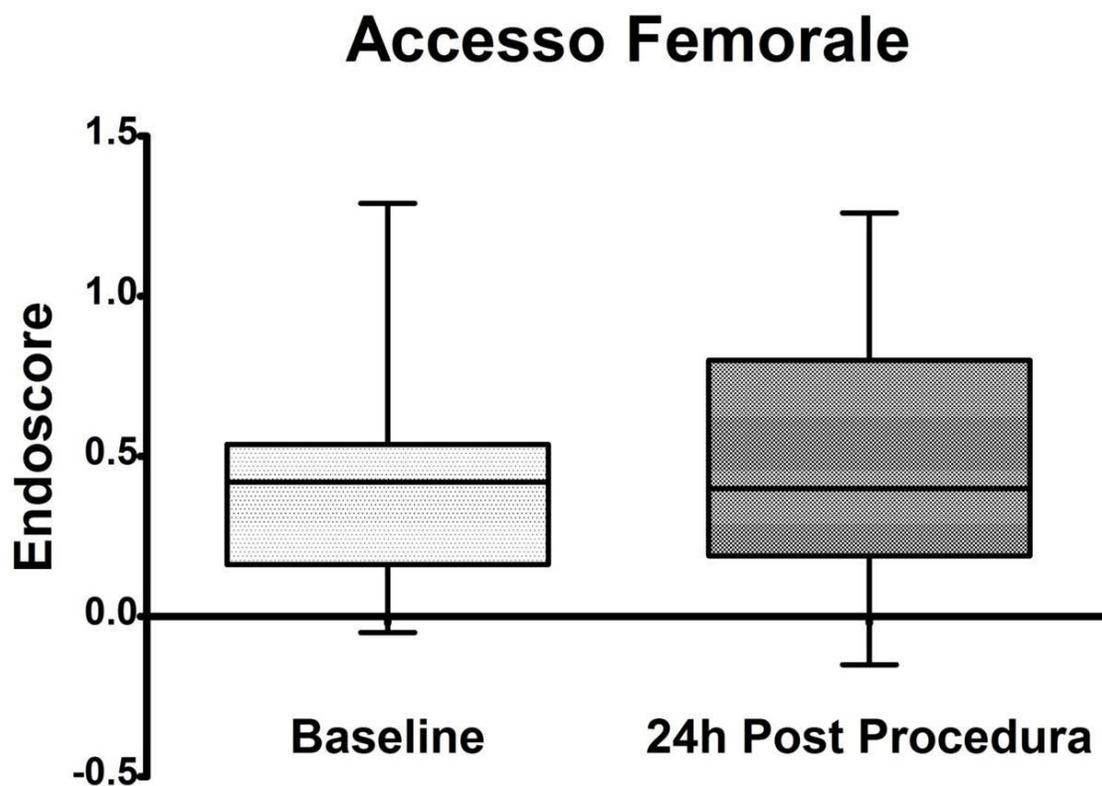
L'Endoscore, a 24 ore dalla procedura radiale, è significativamente ridotto rispetto alle condizioni di base (0.26 ± 0.19 vs 0.41 ± 0.28 , *: $p = 0.02$).

Figura 3



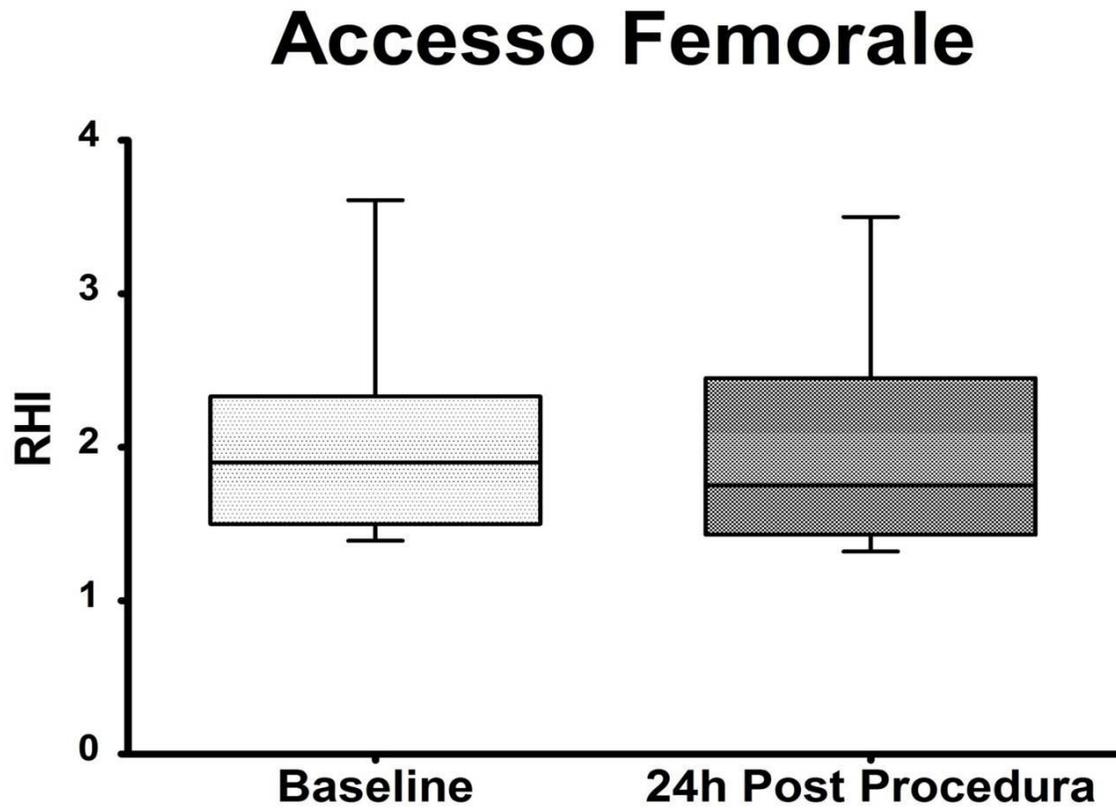
L'Indice di Iperemia Reattiva (RHI), a 24 ore dalla procedura radiale, è significativamente ridotto rispetto alle condizioni di base (1.72 ± 0.35 vs 1.94 ± 0.39 , *: $p = 0.02$).

Figura 4



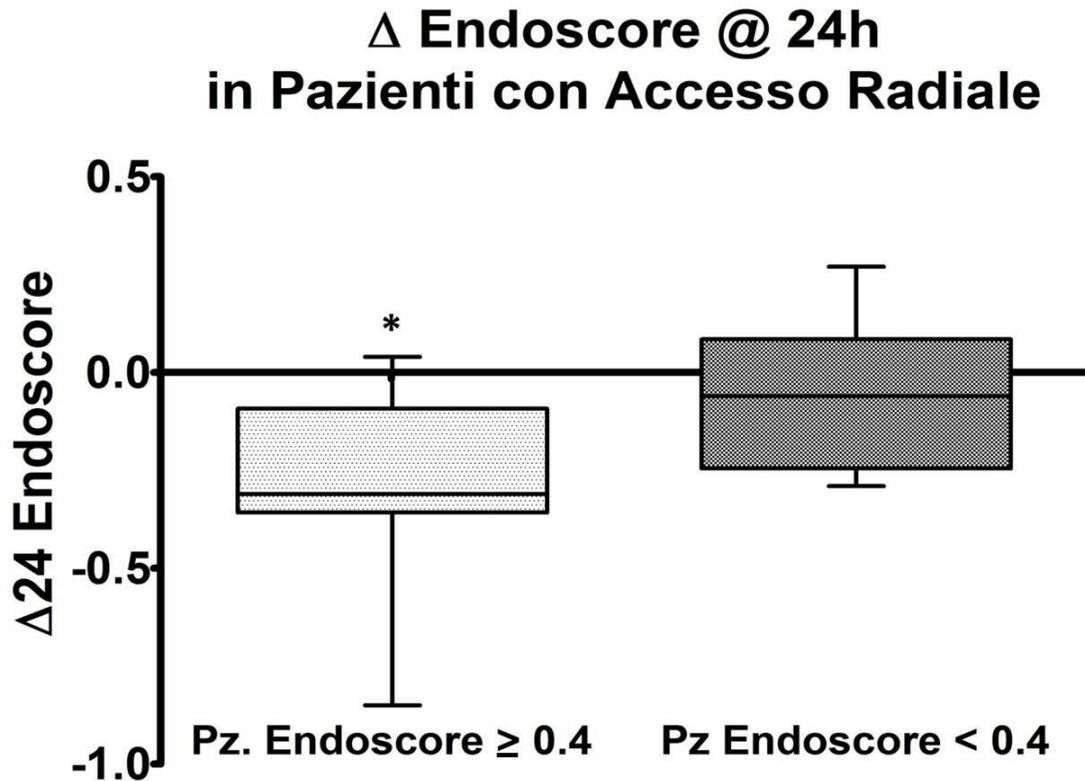
Nessuna variazione significativa dell'Endoscore, a 24 ore dalla procedura femorale, è stata osservata rispetto alle condizioni di base (0.46 + 0.39 vs 0.44 + 0.34, $p = 0.76$).

Figura 5



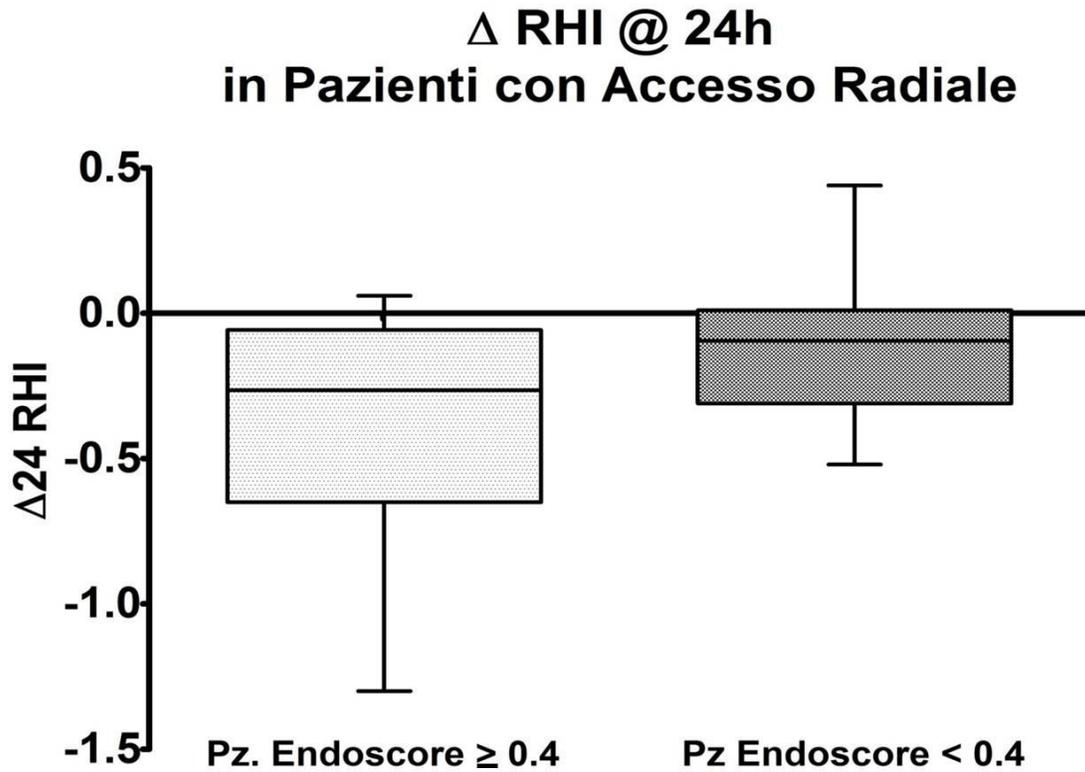
Nessuna significativa variazione dell'Indice di Iperemia Reattiva (RHI), a 24 ore dalla procedura femorale, è stata osservata rispetto alle condizioni di base (2.06 ± 0.70 vs 2.07 ± 0.67 $p = 0.94$).

Figura 6



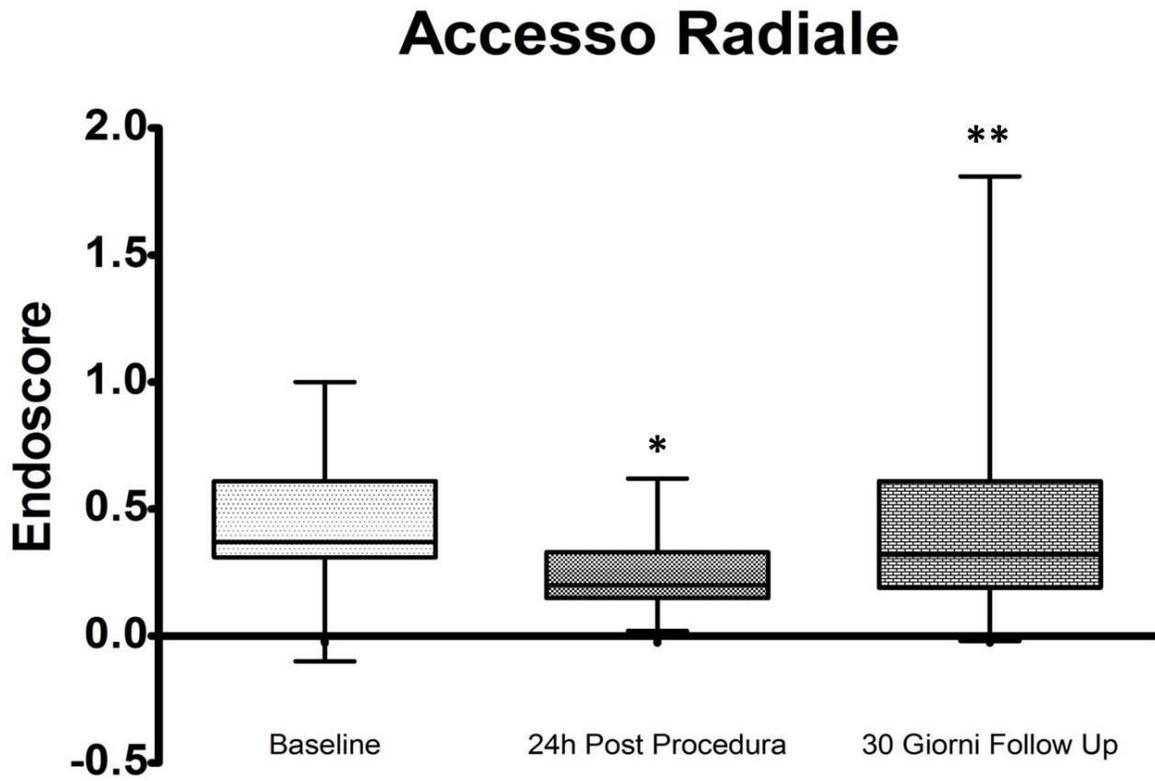
La variazione peri-procedurale dell'Endoscore, dopo procedura radiale, è significativamente maggiore nei pazienti che, di base, presentavano un valore di Endoscore normale ($\geq 0,4$) rispetto ai pazienti con una funzione microvascolare periferica già ridotta ($\Delta 24$ Endoscore: -0.30 ± 0.25 vs -0.04 ± 0.17 , *: $p = 0.02$).

Figura 7



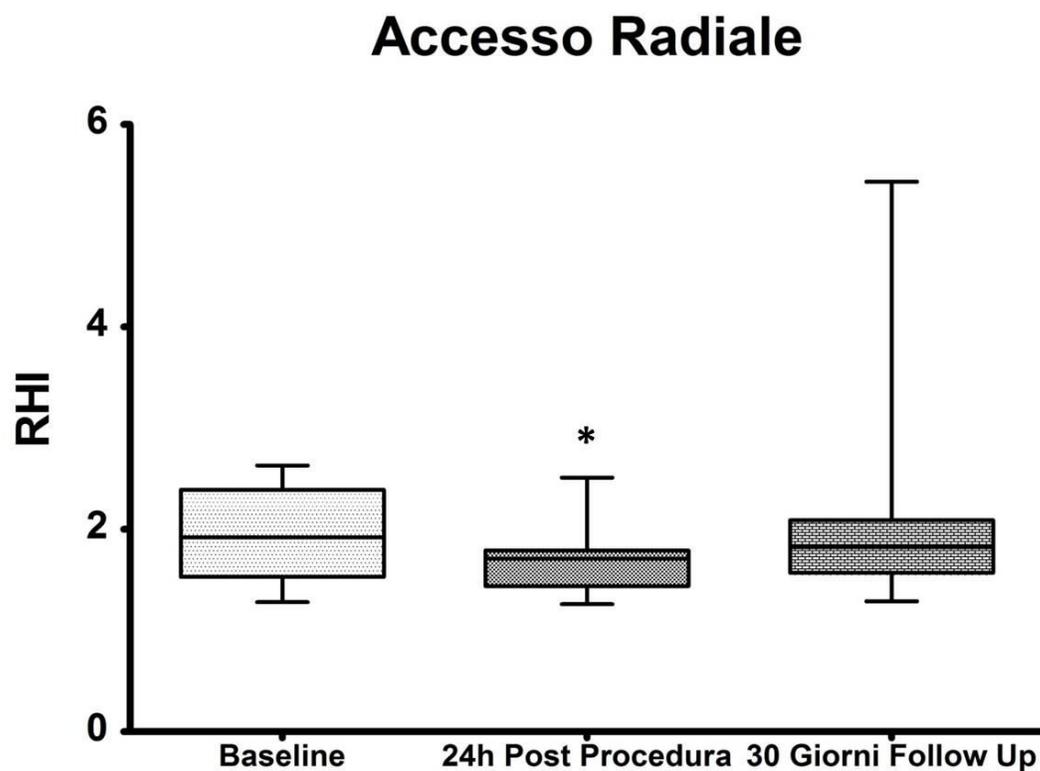
La variazione peri-procedurale dell'indice di iperemia reattiva (RHI), dopo procedura radiale, è maggiore, anche se non statisticamente significativa, nei pazienti che, di base, presentavano un valore di Endoscore normale ($\geq 0,4$), rispetto ai pazienti con una funzione microvascolare periferica già ridotta ($\Delta 24$ RHI: $-0.39 + 0.41$ vs $-0.10 + 0.29$, $p = 0.11$).

Figura 8



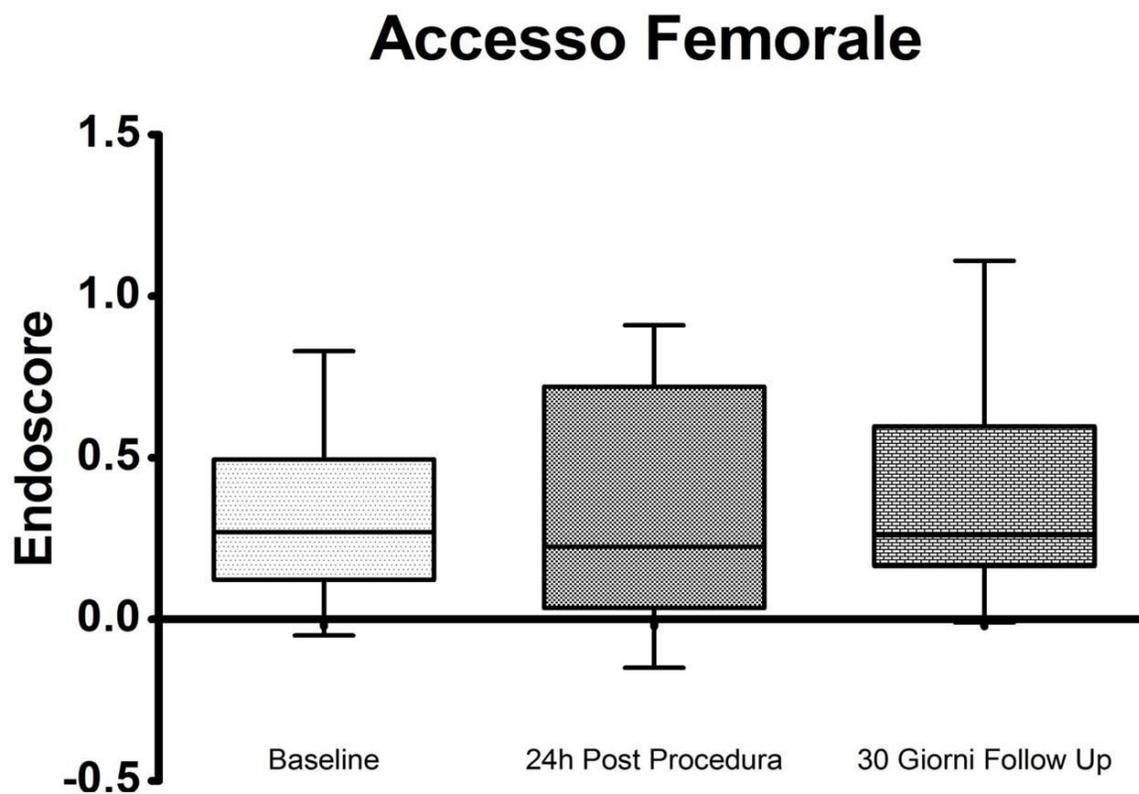
A 30 giorni dalla procedura percutanea, l'Endoscore è significativamente maggiore rispetto alle condizioni post-procedurali, 24h Post Procedura, ($0,49 \pm 0,47$ vs $0,26 \pm 0,19$, **: $p = 0.05$ vs 24h Post Procedure; *: $p = 0,02$ vs Baseline).

Figura 9



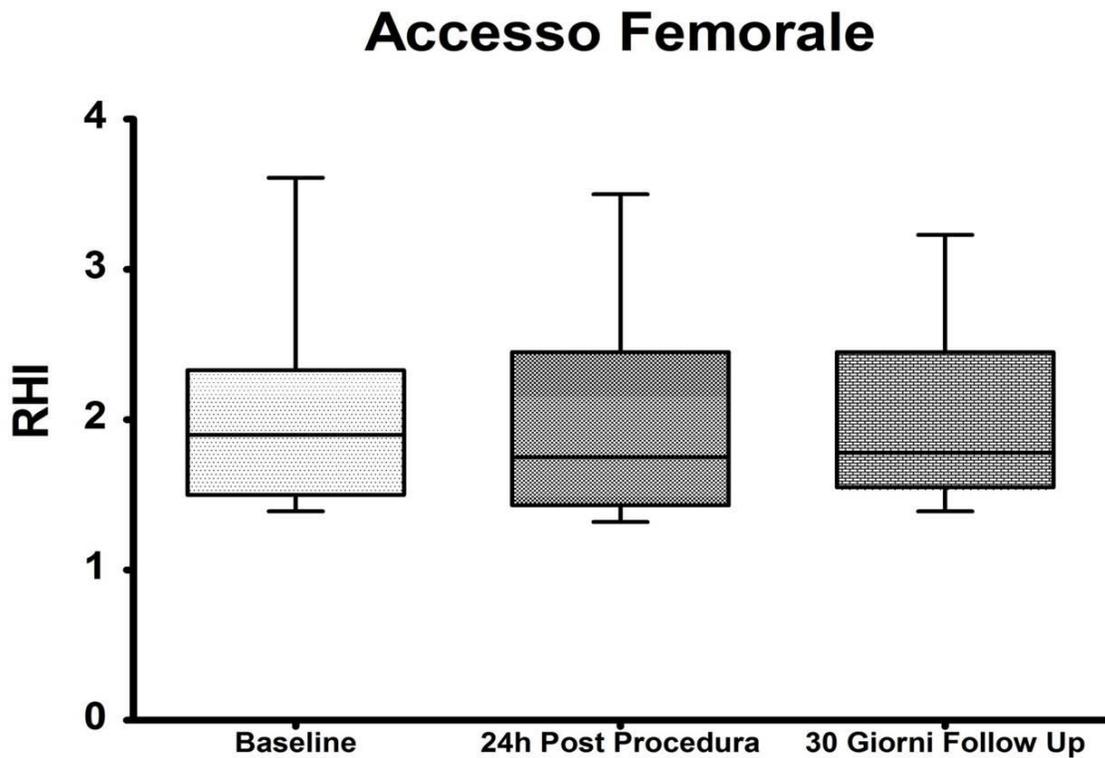
A 30 giorni dalla procedura percutanea, l'indice di iperemia reattiva (RHI) è maggiore, anche se non statisticamente significativa, rispetto alle condizioni post-procedurali, 24h Post Procedura, (2,07 + 0,99 vs 1,72 + 0,35, $p = 0.10$ vs 24h Post Procedure; *: $p = 0,02$ vs Baseline).

Figura 10



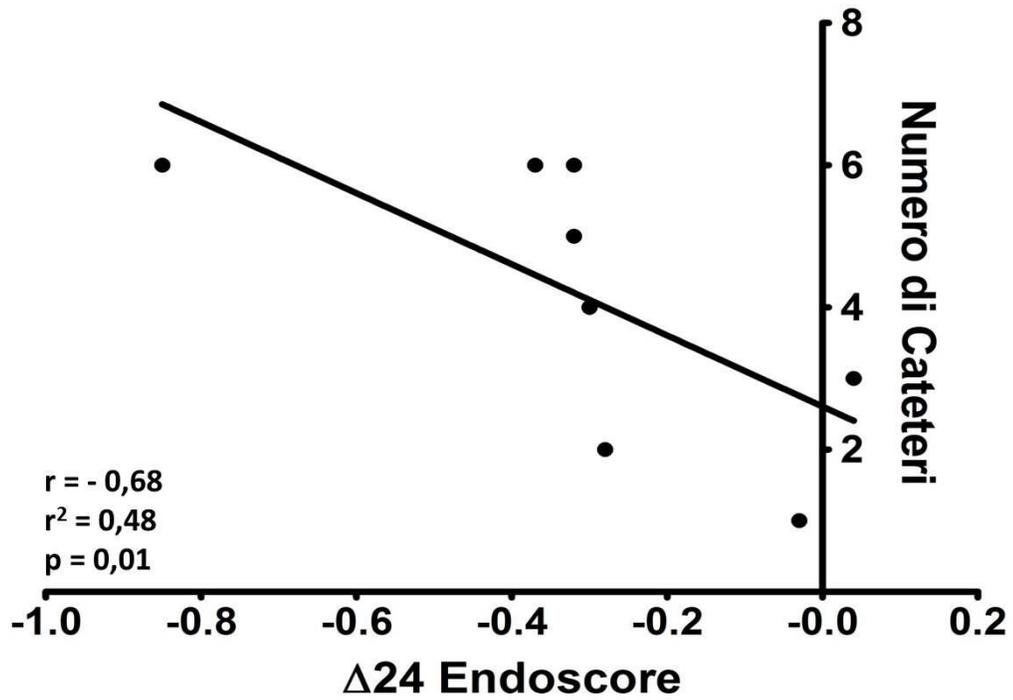
Nessuna variazione dell'Endoscore, né a 24 ore né a 30 giorni dalla procedura femorale, è stata osservata rispetto sia alle condizioni di base che a 24h Post Procedura ($0.46 + 0.39$ vs $0.44 + 0.34$, $p = 0.76$; $0.42 + 0.33$ vs $0.46 + 0.39$, $p = 0.48$).

Figura 11



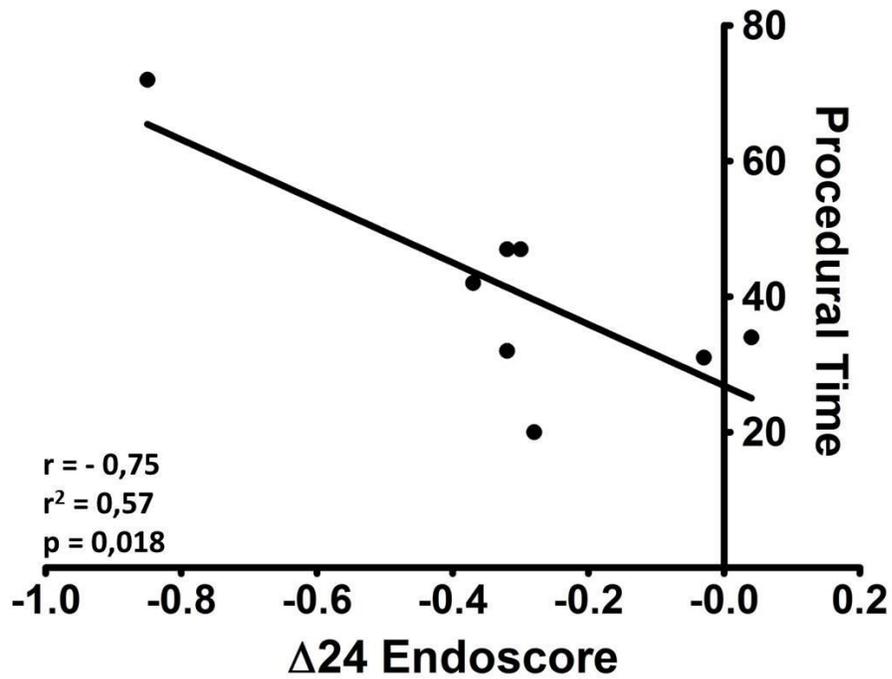
Nessuna variazione dell'Indice di Iperemia Reattiva (RHI), né a 24 ore né a 30 giorni dalla procedura femorale, è stata osservata rispetto sia alle condizioni di base che a 24h Post Procedura ($2,06 \pm 0,70$ vs $2,07 \pm 0,67$, $p = 0,94$; $2,06 \pm 0,62$ vs $2,06 \pm 0,70$, $p = 0,59$).

Figura 12



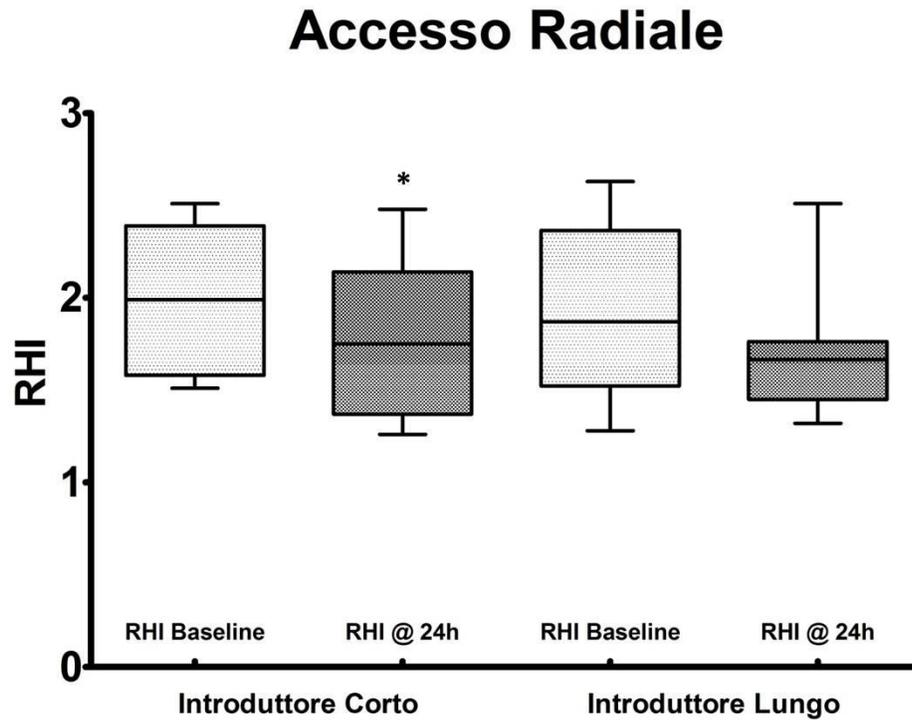
La variazione peri-procedurale dei valori di Endoscore ($\Delta 24$ Endoscore) è significativamente correlata al numero di cateteri impiegato. A 24 ore dall'accesso radiale, all'aumentare del numero di cateteri corrisponde una maggiore riduzione dell'Endoscore, limitatamente ai pazienti con una funzione microvascolare periferica di base nella norma (Endoscore $\geq 0,40$).

Figura 13



La variazione peri-procedurale dell'Indice di Iperemia Reattiva ($\Delta 24$ RHI) è significativamente correlata ai tempi procedurali. A 24 ore dall'accesso radiale, all'aumentare del tempo corrisponde una maggiore riduzione dell'RHI, limitatamente ai pazienti con una funzione microvascolare periferica di base nella norma (Endoscore $\geq 0,40$).

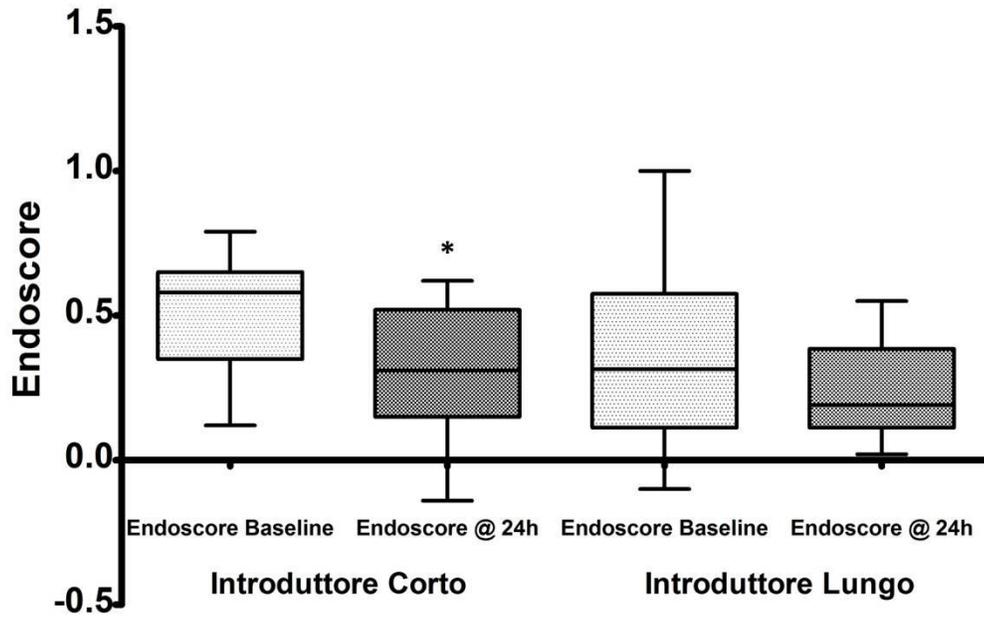
Figura 14



Nei pazienti sottoposti ad accesso radiale, l'impiego dell'introduttore corto ha prodotto una riduzione significativa dell'Indice di Iperemia Reattiva (RHI) a 24 ore dalla procedura rispetto alle condizioni di base ($1,78 \pm 0,39$ vs $1,99 \pm 0,34$, * : $p = 0,002$). Questo dato non è stato osservato nei pazienti nei quali è stato impiegato l'introduttore lungo ($1,68 \pm 0,31$ vs $1,91 \pm 0,42$, $p = 0,12$)

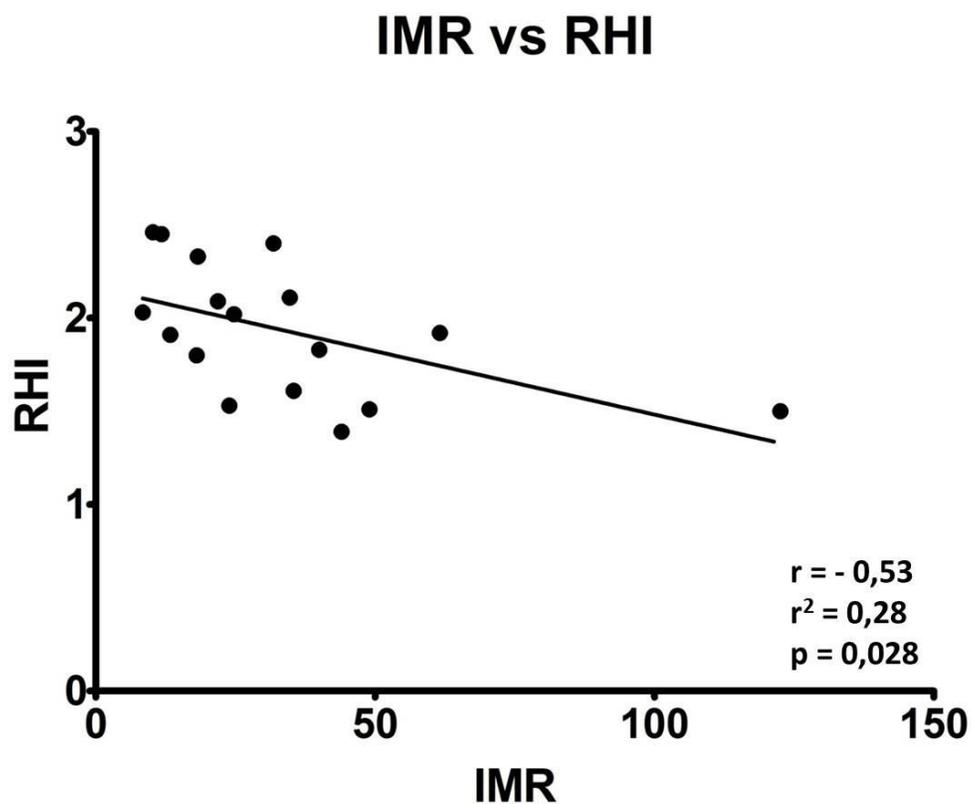
Figura 15

Accesso Radiale



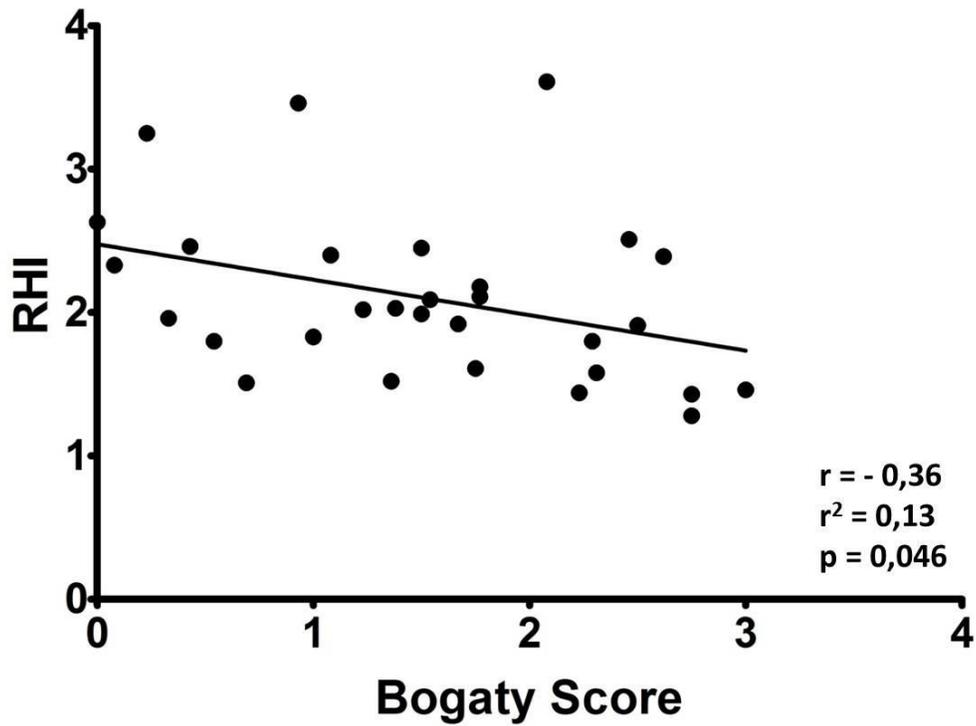
Nei pazienti sottoposti ad accesso radiale, l'impiego dell'introduttore corto ha prodotto una riduzione significativa dell'Endoscore a 24 ore dalla procedura rispetto alle condizioni di base ($0,29 \pm 0,23$ vs $0,49 \pm 0,21$, * : $p = 0,002$). Questo dato non è stato osservato nei pazienti nei quali è stato impiegato l'introduttore lungo ($0,24 \pm 0,15$ vs $0,36 \pm 0,21$, $p = 0,18$).

Figura 16



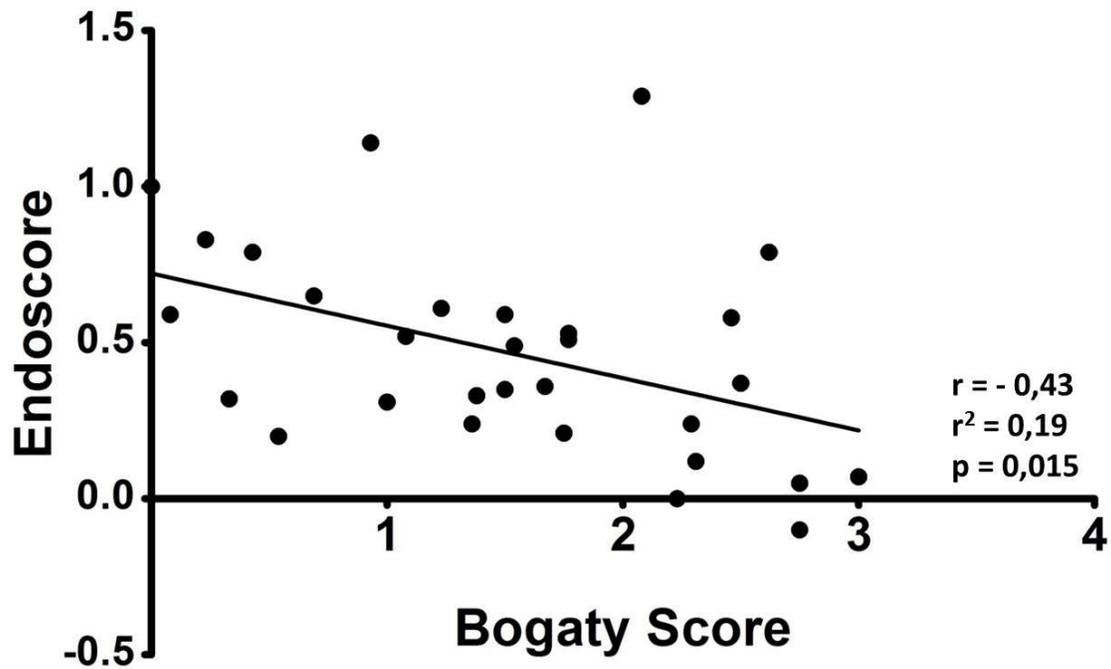
Nei pazienti sottoposti a studio coronarografico, indipendentemente dal tipo di accesso, e in assenza di lesioni emodinamicamente significative, l'indice di resistenza miocardica (IMR) ha mostrato una significativa e modesta inversa correlazione con l'indice di iperemia reattiva periferica (RHI)

Figura 17



Nei pazienti sottoposti a studio coronarografico, indipendentemente dal tipo di accesso, l'Indice di Iperemia Reattiva (RHI), in condizioni di base, ha mostrato una significativa e modesta inversa correlazione con l'estensione della malattia aterosclerotica coronarica, valutata mediante calcolo dello score di Bogaty.

Figura 18



Nei pazienti sottoposti a studio coronarografico, indipendentemente dal tipo di accesso, l'Endoscore, in condizioni di base, ha mostrato una significativa e modesta inversa correlazione con l'estensione della malattia aterosclerotica coronarica, valutata mediante calcolo dello score di Bogaty.